

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
—
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
—
PARIS
—

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 492 259

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 80 25025

(54) Formulation d'héparine.

(51) Classification internationale (Int. Cl. ³). A 61 K 31/725, 31/685.

(22) Date de dépôt..... 21 novembre 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : Suisse : 21 octobre 1980, n° 7831/80-6.

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 16 du 23-4-1982.

(71) Déposant : Société dite : IDINVEX SA, résidant en Suisse.

(72) Invention de : Michel Martin.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Michel Laurent, bureaux Chalin A1,
20, rue Louis-Chirpaz, BP 32, 69130 Lyon Ecully.

FORMULATION D'HEPARINE

L'invention a pour objet une formulation d'héparine permettant sa résorption à travers la muqueuse de l'appareil digestif humain ou animal.

5 L'héparine est utilisée en médecine humaine et vétérinaire comme anti-coagulant d'action directe et immédiate. Elle est administrée uniquement par voie parentérale, du fait qu'elle n'est pas absorbée au niveau du tractus digestif.

Afin de remédier à cet inconvénient et de permettre
10 l'administration d'héparine par voie orale, la formulation d'héparine selon l'invention est caractérisée en ce que l'héparine ou un sel d'héparine est enrobé dans un phospholipide.

L'invention a encore pour objet un procédé pour la
15 préparation de la formulation d'héparine susdite, caractérisé en ce qu'on verse sous agitation une solution aqueuse de sel d'héparine dans un récipient dont les faces internes sont revêtues d'une pellicule de phospholipide et qu'on fixe ainsi le phospholipide à l'héparine sous forme d'une masse flo-
20 conneuse surnageante qu'on sépare du milieu liquide.

L'exemple suivant illustre la mise en oeuvre du procédé.

Une solution de lécithine, par exemple d'oeuf, contenant 1 à 3 % de phosphore, est obtenue en dissolvant 1 g du
25 produit dans 20 ml d'éthanol à 95°. Cette solution est évaporée à basse pression dans un ballon entraîné en rotation, de façon à recouvrir la face interne de sa paroi d'une mince couche de lécithine bien sèche.

On introduit ensuite dans le ballon ainsi revêtu intérieurement de lécithine, une solution de 50.000 UI d'héparine sodique dans 10 ml d'eau, ainsi que quelques billes de
30 verre d'un diamètre proportionné au volume du ballon. Le tout est alors agité à cadence moyenne jusqu'à obtention d'une suspension homogène, la lécithine, détachée de la paroi
35 du ballon, ayant alors enrobé l'héparine. Cette suspension est ensuite centrifugée à une accélération de 245 250 m/s² et à

une température déterminée, afin de séparer le surnageant réuni en une masse floconneuse. Cette masse est alors séparée de la phase aqueuse qui est introduite dans un deuxième ballon recouvert sur la face interne de sa paroi d'une mince couche de lécithine, comme précédemment. On agite le contenu du ballon jusqu'à disparition de la couche interne de lécithine et obtention d'un nouveau surnageant qui, séparé par centrifugation de la phase aqueuse résiduelle dans les conditions précitées, est réuni au premier surnageant obtenu dans la première opération, dans un troisième ballon sans revêtement interne de lécithine. On lave alors la masse floconneuse totale avec un soluté isotonique de chlorure de sodium à basse température et ceci à deux reprises. Par centrifugation pendant le temps nécessaire à $441\ 450\ m/s^2$, et on obtient alors une masse constituée d'héparine enrobée par le phospholipide, en l'occurrence la lécithine.

L'analyse de la phase aqueuse résiduelle permet de constater que seules de très faibles traces d'héparine y sont encore présentes et qu'ainsi la quasi totalité des 50.000 UI d'héparine mises en oeuvre ont été enrobées par le phospholipide dans la masse floconneuse ainsi préparée.

Afin de contrôler l'activité anti-coagulante de la masse obtenue, on la pèse et on la répartit en cinq fractions égales correspondant chacune à environ 10.000 UI d'héparine. Chaque fraction est mise en suspension dans 5 ml de soluté isotonique de chlorure de sodium afin de pouvoir l'administrer par sondage gastrique à des lapins.

Les animaux utilisés pesant entre 2,2 et 2,4 kg, la quantité d'héparine ainsi administrée est donc d'environ 5.000 UI d'héparine par kg.

Les temps de coagulation selon LEE et WHITE et HOWELL, déterminés au moment de l'administration, après 30 minutes, 1 h, 2 h, 3 h et 4 h, démontrent une hypocoagulabilité nette. Les chiffres obtenus sont sensiblement superposables à ceux enregistrés chez des lapins de même poids après injection sous-cutanée de 0,4 ml d'héparine calcique à 25.000

UI/ml, soit une dose de 5.000 UI/kg.

A titre d'exemple, des temps de HOWELL de 2 minutes 30 secondes, 2 minutes 45 secondes et 3 minutes avant l'administration du produit sont passés à respectivement 3 minutes 45 secondes, 4 minutes et 5 minutes à la première heure. Des temps de coagulation de départ, selon LEE et WHITE, de 13 minutes 30 secondes, 10 minutes 30 secondes et 12 minutes 30 secondes, sont passés respectivement à 45 minutes, 40 minutes et 45 minutes deux heures après l'administration du produit.

Des résultats comparables ont été obtenus chez quatre volontaires humains.

Des essais de toxicité aiguë et subaiguë ont été pratiqués chez le lapin recevant soit une dose unique de 5.000 UI par kg par voie orale, soit des doses journalières de 1000 UI par kg pendant 30 jours consécutifs. Dans les deux cas, il n'a jamais été observé de lésions macroscopiques ou microscopiques de type hémorragique au niveau du tube digestif, du foie, du cœur, des poumons, des reins, des gonades et de l'encéphale. La cytologie sanguine était normale et aucun des animaux traités n'a présenté d'hématurie ni de méloëna. La tolérance digestive et générale de la préparation s'avère ainsi très bonne.

La lécithine de soja, de composition sensiblement différente de celle obtenue de l'oeuf, semble donner des résultats tout aussi intéressants selon la méthode de préparation décrite.

La lécithine d'origine placentaire humaine peut également être utilisée dans le but proposé, ainsi que d'autres phospholipides comme les sphingomyélines, la phosphatidyl-éthanolamine, la phosphatidyl-sérine, le phosphatidyl-inositol, le diphosphatidyl-glycérol ou tous mélanges de ces produits dans des proportions diverses, y compris d'autres phospholipides d'origine animale et végétale convenant à l'application décrite ci-devant, de même que des dérivés synthétiques comme la L - alpha -distéaroyl - lécithine et la L -

alpha dipalmitoyl - lécithine.

On peut également utiliser d'autres sels d'héparine que son dérivé sodique, à savoir les sels de calcium, de magnésium et de potassium et tous dérivés naturels ou synthétiques désignés sous le nom d'héparinoïdes et possédant une activité anticoagulante, ou encore suivant le cas, une action d'activation sur la lipoprotéine - lipase et, par voie de conséquence, une activité thérapeutique correctrice vis-à-vis de certaines anomalies lipidiques suspectées d'intervenir dans la pathogénie de l'athérosclérose et dans celle des troubles de la coagulabilité sanguine au stade de l'hémostase primaire.

Pour son administration par voie orale, la masse floconneuse d'héparine enrobée de phospholipide obtenue selon le procédé décrit, peut être mise en forme pharmaceutique par divers procédés galéniques conduisant à la préparation de comprimés, de gélules ou de capsules, de préparations micro-encapsulées, de formes à déliquescence entérique le cas échéant, de même que de formes liquides telles qu'ampoules buvables, solutés, gouttes.

RE V E N D I C A T I O N S

1. Formulation d'héparine permettant sa résorption à travers la muqueuse de l'appareil digestif humain ou animal, caractérisée en ce que l'héparine est enrobée dans un phospholipide.
5
2. Formulation selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'héparine est enrobée dans de la lécithine contenant 1 à 3 % de phosphore.
3. Procédé pour la préparation de la formulation d'héparine selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on verse sous agitation une solution aqueuse de sel d'héparine dans un récipient dont les faces internes sont revêtues d'une pellicule de phospholipide et qu'on fixe ainsi le phospholipide à l'héparine sous forme d'une masse floconneuse
10 surnageante, qu'on sépare du milieu liquide.
4. Utilisation de la formulation selon la revendication 1, pour la confection de médicaments, à usage humain ou vétérinaire, administrables par voie orale.
15

DEPOSANT : Société dite "IDINVEX S.A."

MANDATAIRE : Cabinet Michel LAURENT